

三枝 勉 内容の要旨

| | |
|---------|------------------------|
| 氏 名 | 三枝 勉 |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 乙第 1319 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 28 年 7 月 22 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 3 条第 1 項第 4 号に該当 |

学位申請論文タイトル及び掲載誌

Genome-wide association study identifies candidate loci associated with postoperative fentanyl requirements after laparoscopic-assisted colectomy

ゲノムワイド関連解析によって特定された腹腔鏡補助下結腸切除後の術後フェンタニル必要量に関連する候補遺伝子座

Pharmacogenomics.2016 Jan;17(2):133-45 2016 年 1 月 17 日 掲載

学位審査委員（主査）教授 岡崎 康司

（副査）教授 小山 薫、教授 石田 秀行、准教授 淡路 健雄

論文内容の要旨

・ 目的

腹腔鏡補助下大腸切除術は、切開創の割に腹膜の炎症由来の術後痛は強く、術後鎮痛ではオピオイドの使用がほぼ必須である。しかし、術後オピオイドの必要量には大きな個人差が認められ、ゲノム因子の影響はまだ完全には分かっていない。術後オピオイド必要量の個人差に影響する遺伝的背景を検討するために、ゲノムワイド関連解析（GWAS）を施行した。

・ 方法

全身麻酔(セボフルランとレミフェンタニル)下で腹腔鏡補助下大腸切除術を受け、フェンタニルの静脈内 PCA で術後鎮痛を受けた成人患者 350 名を対象とした。手術終了・麻酔覚醒前にフェンタニル 100 μ g を静注、覚醒・抜管後に疼痛を訴えた場合はさらにフェンタニルを適宜静注した。疼痛軽減後にフェンタニル静脈内 PCA による術後鎮痛を開始した。

10mL の全血からゲノム DNA を精製し、Illumina 社 HumanOmniExpressExome-8 のチップを使用して全ゲノム領域の約 90 万箇所以上の SNP を網羅解析した。その上で、術後 24 時間のフェンタニル必要量を第一の end point とした表現型と、遺伝子型との関連を解析する GWAS を施行した。

・ 結果

性別、年齢、身長、体重、麻酔時間、手術時間、手術部位などの臨床因子は術後 24 時間フェンタニル必要量に影響しなかった。GWAS で 20 箇所の一塩基多型(SNP)が術後 24 時間必要量と非常に強く関連する候補 SNP として見出された。そのうち、ラミニン β 3(LAMB3)上の SNP, rs2076222 が術後 24 時間フェンタニル必要量と最も強い関連を示した。さらに、rs2076222 SNP の C アレル有無がフェンタニル感受性と関連があり、C アレ

ル保有者ではフェンタニル感受性が低くより多くのフェンタニルが必要な結果となった。

- ・ 考察

ラミニンは細胞外マトリックスの基底膜を構成するタンパク質ラミニンのサブユニットの一つである。詳細な機序は今後の検討を要するが、**rs2076222 SNP** の **C** アレルがオピオイドの感受性もしくは疼痛感受性に影響していることが示された。